

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

266

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Aimée-Lioubov MANDE

Née le 5 Mai 1905 à Mohilev (Russie)

**Les injections intra-veineuses lentes
de phényl cinchoninate de lithium
dans le traitement
de certaines algies d'origine
néoplasique**

Travail de la clinique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Aimée-Lioubov MANDE

Née le 5 Mai 1905 à Mohilev

**Les injections intra-veineuses lentes
de phényl cinchoninate de lithium
dans le traitement
de certaines algies d'origine
néoplasique**

Travail de la clinique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	GIROUD Histologie.
BARIETY Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.	HALPHEN Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin). Hydrologie.	JOANNON Hygiène.
BONNET Bactériologie.	LACOMME Obstétrique.
BOULANGER Chimie.	LANTUEJOUL .. Obstétrique.
BOULIN Pathologie médicale.	LAVIER Parasitologie.
BROUET Pathologie médicale.	LELONG Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	LEMAIRE Pathologie expérimentale.
CACHERA Pathologie médicale.	LENEGRE Pathologie médicale.
CORDIER Anatomie.	Mlle J. LEVY Pharmacologie.
COSTE Pathologie médicale.	MARCHAL Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.	MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	MOLLARET Pathologie médicale.
DELAY Pathologie médicale.	MOUQUIN Pathologie médicale.
DEGREZ (H.) Physique.	PATEL Pathologie chirurgicale.
DESOILLE Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
DIGONNET Obstétrique.	RENARD chirurgicale.
DOGNON Physique.	RICHET Ophtalmologie.
FEVRE Pathologie chirurgicale.	SENEQUE Physiologie
FUNCK - BRENTANO. Pathologie chirurgicale.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD Parasitologie.	SICARD chirurgicale.
GARCIN Pathologie médicale.	SOULIE Pathologie chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS, Anatomie pathologique.	Pathologie médicale.
DE GENNES Pathologie médicale.	SUREAU Obstétrique.
	TURPIN Pathologie médicale.
	WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN Anatomie pathologique.
BUSQUET Pharmacologie.	LE LORIER Obstétrique.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
GUENIOT Obstétrique.	PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHÉ (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

A MA MERE

A MON PERE

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MONSIEUR LE DOCTEUR WINZELER

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. OUCHTOMSKY
Professeur de Physiologie à l'Université de Léningrad

A MON CAMARADE N.-V. GOLIKOFF

Assistant de physiologie
à l'Institut des Sciences Naturelles de Peterhof

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoulLET

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RAVAUT

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. CLAUDE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LE VANT

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TERRIEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEMAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEGUEUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

INTRODUCTION

Durant l'année de guerre, nous avons eu l'occasion d'observer à la Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-Antoine un certain nombre de malades souffrant d'algies d'origine néoplasique, peu ou nullement améliorés par les thérapeutiques usuelles. Sur les conseils de notre Maître, le Professeur LOEPER, nous avons entrepris de les traiter par le phényl cinchoninate de lithium (1) en injection veineuse lente continue. Cette méthode thérapeutique a entraîné, dans de nombreux cas, des améliorations symptomatiques très nettes et souvent durables. Ce sont les résultats de nos observations que nous avons l'intention de rapporter dans ce travail.

Qu'il nous soit permis tout d'abord d'exprimer à notre Maître, Monsieur le Professeur LOEPER, notre profonde gratitude pour l'amabilité avec laquelle il

(1) Le produit était préparé par la pharmacie de l'hôpital Saint-Antoine.

nous a accueillie dans son service et la bienveillance avec laquelle il n'a cessé de nous guider et de nous conseiller.

CHAPITRE PREMIER

LES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES LENTES

L'étude des injections intra-veineuses lentes a fait l'objet de la thèse très complète de J. SALLET à qui nous ferons, au cours de ce chapitre, de larges emprunts.

La méthode n'est pas nouvelle. Le premier, HERMANN, en Russie, eut l'idée de l'utiliser dans le traitement du choléra, au cours de l'épidémie de 1830. De nombreux auteurs l'imitèrent, dont MAGENDIE en France. En 1884, lors d'une nouvelle épidémie de choléra, HAYEM reprit et perfectionna la technique et mit au point la formule d'une solution isotonique.

Par la suite, l'introduction dans la thérapeutique des sérums glucosés et chlorurés devait vulgariser l'usage de la méthode. Mais, à vrai dire, il ne s'agissait, dans ces différents cas, que de l'injection massive d'une quantité plus ou moins importante de liquide et l'injection était, en général, assez rapide.

Les travaux modernes poursuivis surtout en Allemagne par KRETSCHMER, TREDELENBURG, HAIDENHAIN et aux Etats-Unis par CANNON, LYMAN, WOODYAT et leurs collaborateurs, devaient montrer quelle aide précieuse les injections intra-veineuses continues apportent à la thérapeutique en permettant de faire pénétrer dans le sang des substances médicamenteuses très actives dont le type est l'adrénaline. FRIEDMANN se fit, dès 1913, le défenseur de la méthode et fut l'initiateur des injections de très longue durée poursuivies des journées entières. La lenteur de l'injection est, en effet, l'une des caractéristiques essentielles de la technique actuelle, qui la différencie nettement des premières tentatives réalisées.

En France, la méthode des injections lentes a fait l'objet d'une série d'études récentes parmi lesquelles nous retiendrons celles de DESMAREST, LABBÉ et BOUTIN, BAUDOUIN, LEWIN et AZERAD, R. DEBRÉ et ses élèves, A. TZANCK, M. LOEPER et ses collaborateurs. H. BENARD et J. SALLET ont consacré à la question un rapport d'ensemble très documenté lors de la 6^e session de l'Union Internationale Thérapeutique.

CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA METHODE

On conçoit immédiatement l'intérêt de ce mode d'administration des médicaments. Il unit, en effet, à

la « précision de la voie veineuse habituelle, l'action « soutenue et prolongée des injections sous-cutanées et « intra-musculaires ». (H. BENARD et SALLET). Mieux que n'importe quelle autre méthode, il permet un dosage rigoureux et variable à volonté, suivant la vitesse d'écoulement, du produit à injecter.

Une de ses caractéristiques essentielles, nous l'avons vu, tient dans la lenteur de l'injection. Cette lenteur permet d'éviter les accidents décrits par HYMAN, HIRSCHFELD et WANGER sous le nom de « choc de vitesse », accidents parfois très graves, comparables au choc anaphylactique, tout à fait indépendants de la nature du produit injecté, et qui semblent le fait de l'irruption trop massive d'une quantité trop importante de produit injecté dans l'organisme. HYMAN, HIRSCHFELD et WANGER ont fait de ce phénomène une étude expérimentale très complète. Ils ont bien montré que l'injection intra-veineuse rapide d'une quantité déterminée d'une substance quelconque peut entraîner des accidents graves et parfois la mort de l'animal, alors que l'administration de la même dose par injection lente est parfaitement tolérée.

C'est à cette propriété des injections lentes que l'on doit de pouvoir injecter par voie veineuse des doses élevées de produits actifs, tels l'adrénaline, dont l'injection par voie veineuse ordinaire provoquerait des catastrophes.

Enfin, même si l'on ne tient pas compte de la toxicité du produit injecté, l'injection veineuse lente continue permet, mieux que n'importe quelle autre méthode cette imprégnation progressive, régulière et maintenue de l'organisme par le produit actif que l'on cherche à obtenir au cours d'un si grand nombre d'affections et qui semble bien, en effet, le mode d'administration thérapeutique idéal.

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DE LA METHODE.

Nous ne ferons que les rappeler brièvement ici. On en trouvera une étude détaillée dans le rapport de H. BENARD et J. SALLET et dans les nombreux articles que nous citerons dans notre bibliographie.

1°) La méthode a été d'abord appliquée — et l'est actuellement de plus en plus — à l'injection des sérum chlorurés ou glucosés. Les indications en sont très étendues: le choc chirurgical, les états de déshydratation, les anuries sont les principales chez l'adulte.

Nous ferons une mention à part de l'application de l'injection intra-veineuse lente continue aux états de déshydratation aiguë du nourrisson. Cette méthode, préconisée par KARELITZ et SHICK, a été adoptée et étudiée en France par R. DEBRE, M. RIBADEAU-DUMAS, M. LELONG et leurs collaborateurs. Elle permet de réhydrater l'enfant, tout en maintenant son tube diges-

tif à un repos absolu. Sans doute ne peut-on en attendre la guérison dans tous les cas, mais elle a, à son actif, de véritables résurrections et représente, à coup sûr, l'arme la plus active dont nous disposions contre ces toxi-infections suraiguës de la première enfance.

2°) L'injection des hormones devait bénéficier plus que toute autre thérapeutique de la voie veineuse lente. Elle fut surtout utilisée pour l'insuline et l'adrénaline. Les injections continues d'insuline ont fait l'objet de la thèse de notre amie Mme Jacqueline MORIN-LORMAND et de nombreux articles de A. BAUDOIN, LEWIN et AZERARD. Celles d'adrénaline ont été très bien étudiées, au point de vue expérimental et thérapeutique, dans la thèse de J. SALLET.

3°) La méthode des injections lentes a permis de même l'administration par voie veineuse de sérums anti-infectieux ou anti-toxiques. HYMAN et HIRSCHFELD l'ont appliqué aux Etats-Unis au sérum antipneumococcique, antitétanique; RAVAUD et BOULIN, en France, ont conseillé l'injection lente et très surveillée de sérum antigonococcique dans le traitement des arthrites blennorragiques.



Dans tous les cas précédents, il s'agissait en quelque sorte de médications d'urgence et l'on pourrait

croire qu'à ces seuls cas se bornent les indications de la méthode. Notre maître LOEPER a bien montré, au contraire, qu'elle pouvait de même rendre de grands services dans nombre d'affections chroniques et qu'elle n'était pas moins précieuse pour l'administration de médications de fond soit qu'elle permette d'en élever la dose quotidienne tout en évitant les accidents d'intolérance, soit que, par le simple étalement dans le temps de la dose habituelle, elle permette une plus grande efficacité thérapeutique.

C'est en partant de cette idée que LOEPER et ses collaborateurs, A. VARAY, A. BRAULT, J. LEDOUX, LEBARD et J. VIGNALOU ont élargi les indications des injections lentes à l'administration de toni-cardiaques comme l'ouabaïne, de médications anti-infectieuses comme les sufamides et le salicylate de soude, d'analgésiques comme la morphine. C'est dans ce cadre de recherches que doivent se placer nos études sur les injections lentes d'acide phényl cinchoninique.

CHAPITRE II

L'ACIDE PHENYL CINCHONINIQUE SES PROPRIETES THERAPEUTIQUES

L'acide phényl cinchoninique ou acide 2 phényl quinoléine 4 carbonique a été découvert par DOHRN et NICOLAÏER en 1904 et introduit dans la thérapeutique d'abord par TCHERNIKOF et MAGAT puis par WEINTRAUB qui l'appliqua au traitement de la goutte.

Doué de multiples propriétés pharmaco-dynamiques, il est vagotonique, ralentit le rythme cardiaque, abaisse la tension artérielle, augmente le tonus et les mouvements péristaltiques de l'intestin. Mais il est surtout caractérisé par les propriétés suivantes :

1°) *Action sur le système nerveux.* — C'est un analgésique puissant. Son mode d'action reste encore mystérieux comme celui de tous les analgésiques. Il semble se comporter, selon les avis, soit comme un analgésique central, se rapprochant ainsi des analgésiques de la série aromatique, soit comme un analgésique

sique périphérique bloquant les terminaisons nerveuses sensibles (P. WEGER et AMSLER). Il est vraisemblable aussi que ses effets antiphlogistiques puissants concourent à son action sédative.

2°) *Action antiphlogistique.* — Elle a été mise en évidence par STARKENSTEIN et WIECHOWSKI. L'acide phényl cinchoninique réduit chez l'homme l'exsudat du vésicatoire et empêche, chez le lapin, l'apparition du chemosis normalement provoqué par l'application d'huile de moutarde. Cette action anti-inflammatoire a été attribuée à un ralentissement des sécrétions dans les tissus grâce à l'action paralysante du produit sur les globules blancs.

3°) *Action cholérétique.* — L'acide cinchoninique s'élimine en grande partie par la bile. Mais c'est, en outre, un des cholérétiques les plus efficaces, comme l'ont bien montré les études expérimentales récentes de CHABROL. Il augmente le flux biliaire dans des proportions considérables qui peuvent atteindre, chez le chien, cinq fois et plus la quantité normalement sécrétée pendant le même temps. La quantité de pigments, de sels et de cholestérine excrétés augmente dans les mêmes proportions au moins dans les premières heures de l'expérience. CHIRAY et ALBOT ont fait les mêmes constatations chez l'homme.

4°) *Action sur les processus métaboliques.* — Il

se combine à l'acide urique et en facilite l'élimination. Cette action explique son efficacité dans le traitement de la goutte. Elle semble due à une augmentation de la perméabilité rénale. Il agirait de même sur le métabolisme de l'urée et de la créatinine. Par contre, il ne modifie pas la réserve alcaline ni la teneur en ions H du plasma.

5°) *Action anti-rhumatismale.* — L'acide phényl cinchoninique se rapproche par cette propriété du salicylate de Na. Comme ce dernier médicament, il ne semble pas un remède spécifique des affections rhumatismales et son efficacité relève de processus complexes, portant sur la vascularisation des régions enflammées, facilitant la résorption puis l'élimination des produits de l'inflammation. Il est probable, en fait, que son action anti-rhumatismale n'est qu'une modalité de ses propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

MODE D'ADMINISTRATION.

L'acide phényl cinchoninique est ordinairement absorbé par la bouche. La dose moyenne quotidienne est de 0,50 à 3 gr. Dans le traitement de fond de la goutte, il est ordinairement prescrit par cures discontinues de trois à quatre jours séparées par trois jours de repos.

La voie veineuse est beaucoup plus rarement utilisée.

L'acide phényl cinchoninique peut être employé pur. Il a été spécialisé sous des noms variables: atophan, cinchophène, etc... Ce dernier produit jouit d'une très grande vogue aux Etats-Unis où les diverses catégories de rhumatisants en font une consommation stupéfiante.

Il peut être employé sous forme de sels: sels de sodium, sel de lithium, etc... Ces produits ont l'avantage d'être plus facilement solubles et c'est le phényl cinchoninate de lithium qui a servi à nos essais thérapeutiques.

Incidents et accidents.

L'acide phényl cinchoninique et ses dérivés sont susceptibles d'entraîner un certain nombre d'accidents de gravité variable. Ces accidents ont été observés surtout en Allemagne et aux Etats-Unis où la consommation du produit est certainement beaucoup plus importante qu'en France. Il est vraisemblable aussi que la formule chimique du ou des produits responsables n'est pas exactement identique. La plupart des auteurs ne donnent pas la formule exacte du produit qu'ils ont utilisé. Il semble cependant que l'acide phényl cinchoninique soit de tous le plus employé aussi bien en France qu'à l'étranger. Ainsi n'est-ce pas uniquement dans une différence de nature chimique du produit employé qu'il faut chercher la cause des accidents observés.

De ces accidents, les uns sont communs à toute chimiothérapie et ne sont pas plus fréquents avec l'acide phényl cinchoninique qu'avec n'importe quelle autre substance. Telles sont les manifestations cutanées qui vont des érythèmes simples à une véritable érythrodermie exfoliatrice comme en a observé POEHLMANN: elles sont exceptionnelles. Tels aussi les accidents sanguins: ils sont très rares, mais D.-W. COVENTRY a rapporté un cas d'agranulocytose. Nous ferons entrer dans ce même cadre les accidents rénaux: albuminurie, hématurie légère, cylindrurie, qui disparaissent habituellement sans laisser de traces mais dont l'éventualité suffit pour de nombreux auteurs à proscrire l'usage de l'acide phényl cinchoninique et de ses dérivés dans le traitement de la gravelle urique. Toutes ces complications, nous l'avons dit, n'ont rien de particulier au produit que nous étudions. Elles sont d'ailleurs exceptionnelles et, si l'on veut juger de leur fréquence réelle, il faut songer au nombre immense de malades qui font, pendant des années consécutives, usage quotidien du médicament. Les accidents que nous venons de relater paraîtront ainsi négligeables.

Il n'en va pas de même d'une autre catégorie d'accidents sur lesquels nous voudrions nous étendre d'avantage: les accidents hépatiques.

Il est difficile de se faire une idée exacte de la toxicité de l'acide phényl cinchoninique et de ses sels sur

le foie. Si l'on parcourt les périodiques de langue anglaise, on est frappé du nombre élevé des mémoires consacrés, au cours de ces dernières années, à l'action toxique du cincophène sur le foie. L'accident révélateur est en règle un ictère, de type clinique variable, bénin ou grave, accompagné ou non de troubles digestifs, d'urticaire, d'éruptions cutanées diverses. L'évolution est, en moyenne, sévère, puisque près de la moitié des cas, relevé dans différentes statistiques récentes se sont terminés par la mort. (W.-L. PALMER et P.-S. WOODALL ont noté 88 décès sur 191 cas d'ictères observés en dix ans). La plupart de ces cas mortels ont pu être autopsiés: la lésion la plus fréquemment rencontrée est une atrophie jaune aiguë, mais il n'est pas rare d'observer des lésions de cirrhose que nombre d'auteurs n'hésitent pas à qualifier de toxiques (E.-S. SUBB, W.-L. PALMER, P.-S. WOODALL).

Cependant, à lire de près ces observations, on est obligé de reconnaître qu'on n'y trouve aucun argument formel en faveur du rôle joué par l'acide phényl cinchoninique dans la genèse des accidents et nous croyons utile de rappeler à ce sujet les conclusions d'un article très documenté que E. CHABROL, A. BUSSON et J. MENNECIER consacrèrent en 1931 à cette question. Les auteurs avaient trouvé, dans la littérature mondiale, 49 cas d'ictères attribués à l'atophan, dont 27 cas mortels. Ils attiraient déjà l'attention sur ce fait

curieux qu'aucune observation n'en avait été rapportée en France. Nous pourrions aujourd'hui faire une remarque identique : en regard des 191 cas Américains, nous n'avons trouvé que 3 observations françaises récentes (W. FIESSINGER, CAIN, ESCHBACH et L. BERRARD).

-Le type clinique de ces ictères est variable, ictère catarrhal bénin, ictère catarrhal prolongé, ictère grave, ictère hémolytique même. Leur date d'apparition est des plus irrégulières : les uns débent quelques jours après l'absorption de quantités minimales du produit (4 à 8 gr.) les autres surviennent chez des malades qui en absorbent depuis des années des quantités considérables.

Expérimentalement, les résultats de l'étude de la toxicité hépatique de l'acide phényl-cinchoninique sont assez discordants : quelques auteurs, BIBERFELD, WAGONER et CHURCHILL, MYERS et GODMANN et FISK, ont pu déterminer des lésions d'atrophie jaune aiguë sur le chien; CLIMENKO, HENCH par contre, n'ont pu reproduire de lésions hépatiques; CHABROL, CHARONNAT et MAXIMIN n'ont jamais observé, après absorption ou injection d'atophan, d'élévation de la cholémie pigmentaire chez l'animal.

Les explications chimiques de la toxicité hépatotrope de l'acide phényl cinchoninique ne sont pas plus satisfaisantes. SUTTON a supposé que le cinchophène

subit, dans l'organisme, des transformations qui peuvent le rapprocher des composés nitrés ictérigènes. Mais, en réalité, ces substances sont de composition chimique très différente et ROTTER a pu montrer au contraire que le cinchophène s'élimine dans l'urine, sans altération, sous forme d'acide hydroxyphénylquinoléine carboxylique.

Ainsi, ni l'expérimentation, ni la chimie ne permettent d'affirmer le rôle du cinchophène dans la genèse des ictères. Les arguments cliniques ne sont pas plus démonstratifs. Et d'abord, on ne saurait manquer d'être frappé du nombre infime des accidents rapportés par rapport à la consommation totale du produit. WHITE a calculé en 1931 que la consommation annuelle aux Etats-Unis s'élevait à 45.000 kgs.; or, nous avons vu que 191 cas d'ictères ont été observés en 10 ans; CHABROL soulignait déjà cette rareté; P. HENCH, dans une récente réunion tenue à Chicago sur ce sujet,

1
partage son opinion et évalue à $\frac{\quad}{600.000}$ le nombre

des accidents mortels survenus chez les consommateurs de cinchophène. Bien des accidents d'ailleurs, attribués sans preuve à l'acide phényl cinchoninique, peuvent être rapportés avec beaucoup plus de vraisemblance aux affections diverses dont souffrent les sujets : lithiase biliaire, cirrhose méconnue, éthylisme chroni-

que, etc... Enfin, dans nombre de cas, ces ictères sont survenus dans des pays ou à des époques où l'on observait parallèlement de véritables épidémies d'ictères infectieux, les uns bénins, les autres graves. Ainsi s'expliquerait peut-être leur rareté en France où de telle épidémies ne se sont pas produites.

La nature de ces ictères, que l'on attribue à l'acide phényl cinchoninique reste donc encore assez obscure. L'hypothèse toxique, au premier abord séduisante et logique, ne peut être retenue seule. Invoquer la fragilité particulière de certains parenchymes hépatiques, c'est reculer le problème. E.-E. SUGG parle d'une véritable sensibilisation acquise dont on s'explique assez mal le mécanisme. Il est beaucoup plus vraisemblable d'invoquer, comme le fait CHABROL, le rôle du biotropisme. Enfin, il n'est pas exclu que certains cas soient de simples coïncidences. En l'état actuel de la question, il est difficile de conclure; en tout état de cause, il nous paraît sage de proscrire l'usage du cincophène chez les sujets dont le foie est déficient ou, tout au moins, d'en surveiller de près l'administration, d'interdire les cures prolongées et de recommander l'absorption discontinue du produit.

Nous ne ferons que signaler une propriété très particulière du cinchophène : celle de provoquer régulièrement l'apparition d'ulcères gastriques ou duodénaux chez le chien, aussi bien par voie buccale (WAGONER

et CHURCHILL) que par voie veineuse (MANN, BOHLMANN et STALMER). Il est assez curieux de noter que rien de tel n'a été observé chez l'homme. Nous n'avons trouvé, dans la littérature, qu'une observation récente d'ulcère duodénal peut être attribuable à l'absorption d'un composé d'acide phényl cinchoninique (C.-M. Mac BRYDE); encore cette conclusion nous semble-t-elle mériter les plus grandes réserves.

CHAPITRE III

TECHNIQUE — POSOLOGIE — INDICATIONS DES INJECTIONS LENTES D'ACIDE PHENYL CINCHONINIQUE

Le produit dont nous nous sommes servis est un sel de l'acide phényl cinchoninique : le phényl cinchoninate de lithium (1), qui a l'avantage d'une parfaite solubilité dans l'eau. Son efficacité par voie veineuse lente nous a paru beaucoup plus régulière que par voie buccale ou même par voie veineuse rapide.

Peut-être aussi devons-nous à ce mode particulier d'administration d'avoir obtenu des résultats satisfaisants avec des doses relativement faibles de produit actifs. Nous n'avons que rarement dépassé, en effet, la dose quotidienne de 0,50, jamais celle de 1 gr.

Le produit était dissous dans 125 à 250 cc. de liquide. Nous avons utilisé comme « véhicule » tantôt le

(1) Le produit était préparé par la pharmacie de l'hôpital Saint-Antoine.

sérum glucosé isotonique, tantôt le sérum chloruré physiologique. Nous avons pu remarquer à ce sujet que l'injection intra-veineuse de ces « sérums » n'est pas également bien supportée par tous les sujets. Certains, qui faisaient de petits frissons au cours de l'injection lente de sérum glucosé, toléraient au contraire parfaitement le sérum chloruré. L'inverse nous a paru plus rare.

L'appareillage dont nous nous sommes servis a varié. Tantôt nous avons employé l'appareil de Henry et Jouvelet modifié par H. BENARD et dont on trouvera une description très complète dans la thèse de J. SALLET, tantôt, et le plus souvent, nous nous sommes contentés, en raison de sa plus grande simplicité, du banal dispositif pour goutte à goutte de MURPHY.

La technique de l'injection est des plus aisée. La ponction veineuse est faite au pli du coude avec une aiguille de calibre assez large et à biseau court. L'aiguille est ensuite reliée à un tuyau de caoutchouc lâche qui l'unit au récipient contenant le liquide à injecter. La vitesse d'écoulement du liquide est réglée à volonté, de manière à réaliser un débit horaire moyen de 90 à 100 cc3.

Cette technique est, on le voit, très simple. Cependant, si l'on veut éviter des incidents matériels toujours désagréables, il est utile de veiller à l'observation de quelques petits points de détail.

Il importe d'abord que le malade soit commodément installé. L'injection, nous l'avons vu, est d'autant mieux tolérée qu'elle est plus lente. Le malade doit être naturellement étendu. Son bras allongé, ou mieux, en flexion très légère, repose sur un coussin surélevé au-dessus du plan du lit, évitant ainsi tout effort musculaire.

Aussi bien installé qu'il soit, le malade ne parvient pas toujours à éviter de légers mouvements de l'épaule ou de simples contractions des muscles du bras et de l'avant-bras qui risquent de déplacer l'aiguille. C'est pourquoi il est capital de fixer l'aiguille à l'avant-bras par une bande étroite de leucoplast que l'on aura préparée. De même, il est bon de fixer l'extrémité du tuyau de caoutchouc à 2 ou 3 cm. en arrière de l'aiguille. Ce dispositif permet de déplacer facilement le tuyau de caoutchouc sans avoir à déplacer l'aiguille lorsque l'on veut s'assurer, par exemple, que celle-ci ne s'est pas bouchée au cours de l'injection.

Ces quelques précautions nous ont permis de mener à bien des injections lentes répétées parfois quotidiennement, pendant d'assez longues périodes.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Nous les diviserons en deux catégories. Les uns sont le fait de l'injection veineuse lente elle-même, les autres du produit injecté.

1) *Incidents compliquant l'injection veineuse lente.*

Nous n'avons jamais observé aucune des complications graves, telles que phlébite, embolies, infection locale ou générale que signalent les auteurs américains. Cela tient sans doute à la brièveté relative de nos injections qui ne dépassaient jamais 1 heure et demie à 2 heures, tandis que les auteurs américains et allemands les prolongent parfois 8 à 10 jours et plus.

Si l'on met à part les incidents matériels liés à une technique défectueuse ou à une surveillance insuffisante et que l'on peut facilement éviter grâce aux petites précautions signalées ci-dessus, les seuls incidents que nous ayons observés sont de petites poussées fébriles à $37^{\circ}8-38^{\circ}$ accompagnées ou non de frissons. Les frissons peuvent d'ailleurs survenir isolément.

Il semble bien que ces manifestations soient le fait de l'injection veineuse elle-même et non du produit injecté. Nous les avons vu, en effet, se reproduire chez des malades aussi bien avec le sérum physiologique ou glucosé seul qu'avec le mélange du phényl cinchoninate de lithium dans ces sérums que nous utilisions d'ordinaire.

Dans la majorité des cas, ces frissons, que nous avons observés chez 5 de nos malades, restaient un phénomène isolé, sans lendemain et ne gênaient nul-

lement la poursuite du traitement. Chez deux de nos malades cependant, leur répétition et leur intensité croissante nous obligèrent à interrompre les injections lentes.

2) *Incidents ou accidents attribuables à l'acide conchoninique.*

Sur les 12 malades que nous avons traités par cette méthodes, deux seulement présentèrent des accidents imputables à l'acide phényl conchoninique. Il s'est agi, chez l'un, d'une véritable intolérance au produit, chaque injection déterminant des phénomènes de choc, quelque soit le solvant utilisé. L'autre présenta une petite hématurie sans lendemain : inquiets, nous arrêtâmes le traitement. Nous devions apprendre par la suite que le sujet était atteint d'une néphrite d'évolution subaiguë, bien qu'il n'eût alors ni albuminurie, ni cylindrurie.

Nous procédions à l'examen systématique des urines de tous nos malades au début et au cours du traitement.

Nous n'avons jamais noté l'apparition ni d'albuminurie, ni de bilirubinurie ni d'urobilinurie.

Nous n'avons pas davantage noté de signes cliniques de souffrance hépatique ni d'altération sanguine. Il est vrai que nos observations portent sur un petit nombre de malades. Elles nous autorisent cependant à

dire qu'administré par voie veineuse lente, le phényl cinchoninate de lithium est, dans la règle, très bien supporté.

INDICATIONS DE LA METHODE

Toutes les algies rebelles nous semblent pouvoir bénéficier de la méthode. Nous l'avons appliquée essentiellement :

— d'une part à des algies anciennes de localisation et de nature variables;

— d'autre part à des algies cancéreuses, qu'elles soient le fait d'un cancer viscéral primitif ou de métastases osseuses secondaires. Ce sont ces derniers cas dont nous rapporterons en détail les observations.

OBSERVATIONS

Obs. n° 1. — Mme Cal..., âgée de 30 ans, entre dans le service le 6 janvier 1939 pour les douleurs généralisées dans les membres, le tronc, la face. Ces douleurs sont apparues il y a quelques semaines. D'intensité variable d'un jour à l'autre elles sont tantôt très violentes, tantôt bornées à une sensation de gêne, de pesanteur. Elles ne semblent pas d'origine articulaire : toutes les articulations sont indemnes, aucun mouvement n'est douloureux ; elles ne correspondent pas davantage au trajet d'une branche nerveuse déterminée.

L'interrogatoire apprend que la malade a subi deux ans auparavant une exérèse du sein pour cancer. Le diagnostic est dès lors orienté vers une affection métastatique. L'examen clinique ne décèle rien de notable qu'une anémie à 2.800.000 et une asthénie extrême. Il n'y a pas de tuméfaction perceptible sur le squelette, pas d'adénopathies.

Les clichés radiographiques confirment la réalité de l'atteinte du squelette et montrent des images tout à fait caractéristiques d'ostéose cancéreuse diffuse à forme lytique. Les lésions prédominent, comme il est de règle, sur le crâne, le rachis, le bassin, les os du thorax : côtes, omoplates, les os longs des membres : humérus, fémur.

Mais, fait beaucoup plus rare, elles atteignent aussi les os de l'avant-bras, de la jambe et même les phalanges. La lésion est en tous points identique : elle est constituée de géodes claires plus ou moins irrégulièrement arrondies, bordées d'un cercle ouaté qui donne aux os plats un aspect pagétoïde. Avec l'évolution, les géodes peuvent confluer et créent alors une véritable perte de substance qui peut atteindre plusieurs centimètres ; c'est ainsi que l'on assiste à une véritable disparition du col du péroné gauche.

La calcémie est normale à 100 mmg. Le cholestérol toujours élevé, oscille autour de 2 gr. 60, 3 gr.

Les divers analgésiques essayés calment imparfaitement les douleurs. La malade fatiguée, maigrit, dort mal. Au mois de Mai 1939, on entreprend un traitement par le phényl cinchoninate de lithium en injection veineuse lente, à la dose de 0 gr. 50 par jour, dilué dans 125 cc3 de sérum glucosé. La première injection est mal supportée. On remplace le sérum glucosé par du sérum chloruré. Les injections suivantes ne donnent lieu à aucun incident. Dès la deuxième injection, la malade éprouve une sédation durable des douleurs. Elle repose mieux. L'effet favorable du traitement s'accroît aux injections suivantes. Le poids passe de 41 à 43 kgs. La formule rouge se relève à près de 4.000.000. La malade très améliorée, quitte le service en Juillet. Elle y rentre en octobre où une nouvelle série d'injections lentes a un effet tout aussi favorable que la première. Mais, au bout de quelques jours, la malade a des frissons de plus en plus intenses au cours de l'injection et l'on est obligé

d'interrompre le traitement. L'administration d'acide phényl cinchoninique par la bouche atténue partiellement la douleur, mais n'a pas une efficacité aussi marquée que l'injection veineuse.

La malade meurt le 1^{er} janvier 1940 avec une métastase hépatique terminale.

Obs. n° 2. — Mme Gar..., âgée de 62 ans est entrée Salle Debove le 9 Mai 1939 pour un volumineux œdème du bras gauche. Elle a été opérée d'un cancer du sein il y a 5 ans. L'examen montre une déformation énorme de la partie moyenne du bras, qui est le siège de douleurs vives. La radiographie décèle l'existence d'une fracture de l'humérus gauche. Quelques semaines plus tard la malade fait une fracture du col du fémur du même côté. Les autres pièces du squelette paraissent indemnes. Les douleurs, très violentes, sont peu influencées par l'acide phényl cinchoninique administré par voie buccale. L'injection par voie veineuse lente de 0 gr. 50 par jour pendant 10 jours amène une amélioration durable.

Obs. n° 3. — Mme Sel..., a été opérée d'un néo du sein en 1937. Pendant l'hiver 1937-1938, elle commence à souffrir de la région lombo-sacrée. Les douleurs augmentent rapidement d'intensité et entraînent une gêne marquée de la marche. L'examen clinique n'apporte pas de précision sur l'origine des douleurs. La radiographie ne montre pas d'altération visible du rachis ni des interlignes sacro-iliaques. On note, à la partie moyenne de la diaphyse fémorale, une grande géode claire irrégulière et symétrique. La malade n'a été que partiellement soulagée par la

radiothérapie. L'aspirine ne la calme pas. Six injections veineuses lentes de phényl cinchoninate de lithium entraînent une sédation plus complète et plus durable que toutes les thérapeutiques précédemment employées.

Obs. n° 4. — Mme Cuil..., âgée de 52 ans a été opérée d'un néo du sein droit en 1939. Au mois d'avril 1940, elle commence à souffrir de douleurs vives dans l'hémithorax droit, tandis que s'installe une dyspnée qui va en augmentant rapidement d'intensité. Dans les semaines qui suivent, on constate un épanchement pleural de la base droite. La dyspnée persiste et s'exacerbe en accès asthmatiformes. Epuisée par les douleurs et les crises incessantes, la malade est hospitalisée le 4 juin 1940. Elle est mise aussitôt au traitement par le phényl cinchoninate de lithium en injections veineuses lentes à la dose de 0 gr. 50 par jour. L'effet favorable est presque immédiat et, fait intéressant, il est aussi net sur les crises dyspnéiques que sur la douleur. Dès le troisième jour, les crises dyspnéiques ont disparu; les douleurs sont très estompées. La malade se sent beaucoup mieux; elle repose mieux; elle est beaucoup plus calme. Le mieux persiste pendant les 10 jours où l'on continue les injections. Trois jours après leur suppression, les douleurs reprennent. Une nouvelle série provoque une atténuation des douleurs, mais l'état général s'aggrave; une métastase hépatique apparaît qui emporte rapidement la malade.

Obs. n° 5. — Mme Len..., âgée de 43 ans a été opérée d'un néo du sein le 3 avril 1939. Un an plus tard, elle fait

une fracture spontanée de l'humérus gauche. Elle présente simultanément des douleurs thoraciques très vives et une gêne respiratoire intense pour lesquelles elle est hospitalisée. La morphine la calme mais 2 à 3 heures seulement. Les injections veineuses lentes de phényl cinchoninate de lithium à la dose de 0 gr. 50 puis 1 gr. amènent une sédation plus durable des douleurs. Les clichés décèlent de nombreux noyaux métastatiques intrapulmonaires et la malade succombe le 26 avril dans un état d'asphyxie.

Obs. n° 6. — Mme Hil..., âgée de 49 ans, a été opérée d'un néo du sein en Mai 1939. Sept mois plus tard elle fait une pleurésie hémorragique accompagnée de douleurs thoraciques violentes, pour lesquelles elle se fait hospitaliser. Elle est mise aux injections lentes de phényl cinchoninate de lithium, 1 gr. par jour pendant 15 jours. Les douleurs sont très atténuées et, un mois après son entrée, la malade peut quitter le service, très améliorée.

Obs. n° 7. — M. Her..., âgé de 32 ans, est hospitalisé le 11 octobre 1939 pour des douleurs lombaires très violentes. Il a été opéré en 1937 d'un séminome du testicule gauche. Depuis un an, les douleurs lombaires sont apparues, d'abord intermittentes, puis permanentes. La radiothérapie, qui les calme au début, devient bientôt inefficace. Le malade, lorsqu'il arrive dans notre service, reçoit 4 cgr. de morphine par jour. Nous le mettons aussitôt aux injections lentes de phényl cinchoninate de lithium à raison de 0 gr. 75 par jour et, dès le troisième

jour, on peut supprimer la morphine. Le malade se sent très soulagé. Il reste deux mois dans le service où des cures de 10 jours d'injections lentes, séparées par des périodes de repos d'une semaine, permettent d'éviter le retour des douleurs. Il succombe le 4 décembre 1939 à une occlusion intestinale aiguë. On découvre à l'autopsie de volumineuses adénopathies métastatiques latéro-aortiques.

Obs. n° 8. — Mme Lap..., âgée de 53 ans, a été opérée d'un néo du sein en 1937. Depuis le mois de Novembre 1939, elle est dyspnéique, elle tousse, elle souffre de douleurs thoraciques intenses et permanentes. Vers la mi-janvier, son bras gauche a commencé à enfler. Lors de son hospitalisation, le 10 février 1940, le bras est le siège d'un œdème énorme, toute tentative de mouvement est extrêmement douloureuse. Le moignon de l'épaule, le bras sont, de plus, spontanément douloureux. Les injections lentes d'acide phényl cinchoninique commencées le 15 février 1940, amènent une amélioration progressive. Au bout de 20 injections, très bien supportées, la malade commence à pouvoir soulever le bras. Elle le sent plus léger qu'auparavant, et de fait, il paraît un peu désenflé. Les douleurs de l'épaule ont de même diminué d'intensité. Cependant, les injections de morphine sont toujours indispensables : mais elles ont pu être espacées davantage.

Obs. n° 9. — Mme Saul..., âgée de 46 ans, est hospitalisée en novembre 1939 pour un cancer du sein en cuirasse, jugé inopérable par les chirurgiens. Son bras gau-

che est enflé et douloureux. Elle souffre aussi de la hanche droite où l'on découvre une fracture du col fémoral. Sous l'influence des injections veineuses lentes, les douleurs, très violentes de la hanche, deviennent plus supportables. On a d'autre part la surprise de noter que l'induration mammaire, dont la surface avait été précisée par un tracé dermographique, est moins étendue. Ce résultat est d'autant plus intéressant que la malade n'a subi aucun autre traitement pendant cette période. En Mars 1940, elle fait un épanchement pleural, probablement en rapport avec une métastase pleuro-pulmonaire. Au début de Mai, elle commence à se plaindre de douleurs lombaires bilatérales, très intenses, que la radiographie permet de rapporter à des métastases vertébrales diffuses, ayant entraîné un affaissement impressionnant de D12 et un aspect véritablement vermoulu du rachis lombaire. Les injections d'acide phényl cinchoninique sont reprises. Les deux premières sont mal supportées : la malade a des frissons et fait, à la deuxième injection, un crochet thermique à 39°5. Quelques jours plus tard les injections peuvent être recommencées sans nouvel incident. Elles n'amènent qu'une sédation partielle des douleurs lombaires. La malade tombe bientôt dans un état cachectique et meurt le 9 juin 1940.

Obs. n° 10. — Mme Tag..., âgée de 65 ans, entre dans le service le 14 octobre 1939 pour œdème douloureux du membre supérieur gauche. Elle a été opérée d'un cancer du sein gauche il y a un an. 4 mois après l'intervention, suivie de 20 séances de radiothérapie elle commence à souffrir du bras. Cinq séances de radiumthérapie n'ont

aucune influence sur les douleurs. Le bras enfle progressivement et devient bientôt complètement impotent. A son entrée dans le service, elle souffre de douleurs très vives, continues, s'exagérant en paroxysmes d'une particulière intensité. Le bras est énorme, la peau épaissie, violacée, la chaleur locale augmentée. Il n'y a pas d'altération radiologique du squelette. L'œdème et les troubles circulatoires qui l'accompagnent sont probablement le fait d'une compression axillaire par adénopathie. Le 1^{er} et le 4 novembre, on fait une infiltration novocaïnique du ganglion étoilé gauche, qui amène une sédation passagère des douleurs. Mais elles reprennent aussi violentes au bout de quelques heures. Le 6 novembre, on commence les injections lentes de phénylcinchoninate de lithium à la dose de 0 gr. 50 par jour. Les injections sont très bien supportées. 8 jours plus tard, la malade se déclare très améliorée. L'influence analgésique est plus intense et surtout beaucoup plus durable que celle que provoqua l'infiltration de novocaïne. On note, en outre, des modifications objectives : l'œdème est moins tendu, la peau se plisse plus aisément, la cyanose a disparu, la chaleur locale a diminué. La malade quitte le service le 21 novembre, nettement améliorée.

Obs. n° 11. — Mme Grand..., âgée de 35 ans, a été opérée d'un néo du sein gauche en 1935. En 1939, elle commence à souffrir d'une dysphagie d'abord intermittente, puis rapidement continue, mais toujours spasmodique, variable d'un jour à l'autre. Parallèlement apparaissent des douleurs cervicales irradiant vers les épau-

les des deux côtés. En Mai 1939, la malade est hospitalisée à Saint-Antoine. La dysphagie est très intense : elle ne peut plus avaler que des liquides. Elle est très amaigrie, asthénisée. Le 18 mai, on commence les injections veineuses lentes d'acide phényl cinchoninique. Après une dizaine d'injections, la malade se sent mieux : la dysphagie s'atténue, les douleurs s'estompent. Les injections lentes sont arrêtées le 10 juin, mais on est obligé de les reprendre quelques jours plus tard devant une nouvelle aggravation de la dysphagie. La malade les supporte beaucoup moins bien que la première fois : l'existence de frissons répétés à chaque injection oblige à les interrompre. La radiothérapie amène une amélioration rapide de la dysphagie. La malade est suffisamment améliorée pour quitter le service en Août 1939. Elle y revient le 20 octobre 1939 avec les mêmes troubles que la première fois. Au cours des 6 mois qu'elle y passe jusqu'à sa mort, elle reçut encore deux séries de 20 injections veineuses lentes d'acide phényl cinchoninique qui eurent les deux fois une influence sédative remarquable sur les douleurs et la dysphagie. Elle meurt le 27 juin 1940 dans un état cachectique.

Obs. n° 12. — M..., âgée de 65 ans, atteint d'un cancer du rectum, souffre de douleurs à irradiations sciatiques intolérables. Il est mis aux injections lentes de phényl cinchoninate de lithium. Les injections sont très bien supportées, mais ne procurent aucun soulagement.

CHAPITRE IV

COMMENTAIRES DES OBSERVATIONS RESULTATS DU TRAITEMENT

Les 12 observations que nous venons de rapporter ne résument pas toutes celles des malades qui ont été traités à la Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-Antoine par les injections lentes de phényl cinchoninate de lithium. D'autres malades souffrant d'algies chroniques variables ont tiré bénéfice du traitement. Et, fait plus curieux, quelques asthmatiques en ont été de même améliorés.

Si nous avons choisi ces observations d'algies d'origine néoplasique, c'est que nous les avons suivies nous-mêmes et qu'elles forment un ensemble assez cohérent. C'est aussi qu'il n'est pas commun d'observer, en un laps de temps si court, un si grand nombre de métastases néoplasiques. Nous avons pu de la sorte mieux juger de l'efficacité des thérapeutiques habituellement employées et voir quelle supériorité présentaient, dans

de nombreux cas, les injections lentes du dérivé de l'acide phényl cinchoninique que nous avons utilisé.

Dans l'ensemble, nos observations en témoignent, les résultats ont été satisfaisants. Sans doute ne pouvait-on espérer obtenir de résultats radicaux. Nous nous adressions à une catégorie très spéciale de malades, chez qui la thérapeutique ne pouvait avoir d'autre but qu'atténuer les douleurs d'une lente agonie. Ce but est atteint en général par les dérivés de l'opium et bien peu de médicaments peuvent leur être comparés. Mais l'usage prolongé de la morphine n'est pas sans inconvénient : l'accoutumance rapide et la nécessité d'élever toujours les doses, les répercussions sur l'état général déjà si gravement atteint, les modifications fréquentes du caractère des sujets, doivent en faire limiter l'emploi dans la mesure du possible.

La radiothérapie est aussi une arme souvent efficace sur les algies cancéreuses, surtout sur les algies en rapport avec des métastases osseuses et certaines de nos malades en ont été très améliorées. Mais la radiothérapie n'est pas d'un maniement commode. Le déplacement des malades n'est pas toujours aisé et des difficultés matérielles limitent l'emploi de cette précieuse méthode.

Les injections lentes de phényl cinchoninate de lithium nous ont permis d'obtenir, dans les meilleurs

cas, des résultats comparables à ceux de la morphine et de la radiothérapie.

Les malades des observations III, VII et X étaient devenus insensibles à la radiothérapie. Les injections veineuses lentes permirent d'atténuer leurs douleurs, à tel point que deux d'entre eux purent quitter le service.

Quant au troisième, atteint de métastase ganglionnaire latéro-aortique d'une séminome, il recevait, à son entrée dans le service, 4 cg. de morphine par jour. Trois jours après le début des injections veineuses lentes, on peut supprimer la morphine et la reprise des douleurs fut toujours, pendant les deux mois que survécut le malade, bien influencée par le phénylcinchoninate de lithium.

Chez la malade de l'observation n° 11, les injections veineuses lentes eurent sur la dysphagie et les douleurs une efficacité comparable à celle de la radiothérapie et l'on pratiqua alternativement chez elle les deux traitements.

Il nous fut possible, à plusieurs reprises, soit de supprimer momentanément la morphine à des patients qui y étaient déjà accoutumés, soit d'en espacer les injections. Et, dans les cas rebelles à l'une ou l'autre des thérapeutiques, l'association des deux nous permit parfois d'obtenir le but cherché.

Sur les 12 malades que nous avons traités, 11 ont été plus ou moins améliorés, le douzième ne tira aucun bénéfice du traitement. La valeur et la durée du résultat obtenu furent des plus variables. En général, l'amélioration fut brève et l'on dut, après quelques jours d'interruption, reprendre les injections. Aussi bien cela n'a-t-il rien de surprenant et nous n'espérons pas obtenir davantage de la méthode qu'une action purement symptomatique et forcément limitée dans le temps.

D'une façon générale, nous avons procédé par séries de 10 à 12 injections quotidiennes séparées d'un intervalle de 10 à 15 jours. Au cours du traitement, les urines étaient analysées tous les jours et des numérations globulaires répétées tous les 15 jours.

Nous ne reviendrons pas ici sur les incidents que nous avons observés au cours du traitement et qui ont été décrits précédemment. Ils furent minimes et, dans 2 cas seulement, nous obligèrent à interrompre les injections. Encore, dans le deuxième cas (obs. 11) avons-nous pu les reprendre sans inconvénient quelques mois plus tard.

L'efficacité particulière du mode d'introduction intra-veineuse lente du médicament nous paraît indiscutable. Plusieurs de nos malades ont reçu soit avant le début des injections lentes, soit dans l'intervalle

de deux séries, 1 gr. à 1 gr. 50 d'acide phényl cinchoninique par la bouche. Dans tous les cas, bien que la dose fut plus élevée que celle que nous injectons dans les veines, l'action sédative fut moins nette. Nous n'avons pas d'explication satisfaisante à donner de ce phénomène; il est probable que, par l'injection dans les veines, on arrive à réaliser une concentration plus forte du produit dans le tissu nerveux, peut-être aussi d'un produit moins altéré.

MODE D'ACTION DE L'ACIDE PHENYL CINCHONINIQUE

Il est évident que l'amélioration obtenue chez nos malades est essentiellement le fait de l'action analgésique du produit. Le mécanisme de cette action, nous l'avons vu, est obscur. On peut admettre que, à l'instar des hypnotiques, l'acide phénylcinchoninique se fixe sur le tissu nerveux. La quinoléine qui entre dans sa constitution est douée d'une affinité élective, utilisée en histologie avec le bleu de quinoléine, pour tous les lipides : cholestérine, graisses et acides gras. On peut supposer que le produit est doué de la même propriété au sein des tissus vivants. L'analgésie serait ainsi le fait d'une combinaison de la quinoléine avec les cholestérines du tissu nerveux (LOEPER). Cette hypothèse est séduisante. Un fait est certain : c'est que l'on peut préparer un complexe cholestérine-quinoléine doué de propriétés analgésiques remarquables.

Pour prépondérante que soit l'action analgésique dans l'effet obtenu, elle n'est peut être pas la seule. Nous avons vu que l'acide phényl cinchoninique est doué de puissantes propriétés antiphlogistiques : la diminution de certains œdèmes, l'amélioration de troubles circulatoires qu'il nous est arrivé d'observer peuvent être mises sur son compte.

CONCLUSIONS

I. — Les injections intra-veineuses lentes d'un dérivé de l'acide phényl cinchoninique, le phényl cinchoninate de lithium nous ont permis d'obtenir dans certaines algies d'origine néoplasique des résultats favorables.

II. — Ce mode d'introduction du produit est doué d'une plus grande efficacité que l'administration buccale, habituellement utilisée.

III. — En dehors d'incidents sans gravité (frissons, crochet thermique), nous n'avons pas observé de complications imputables au traitement.

IV. — Le mode d'action du médicament est probablement complexe. En dehors de son action analgésique générale et certainement prépondérante, on peut discuter le rôle de son action antiphlogistique.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
LOEPER

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- BARBOU et FISK. — Lésions hépatiques provoquées par l'atophan chez le chien et le rat. (*J. Pharm. and Exp. Thérap.*, 48, 341, 1933).
- BAUDOUIN (A.), AZERAD (E.) et LEWIN (J.). — Injections lentes et continues d'insuline chez les diabétiques. (*Presse Médicale*, 46, 1938, p. 729).
- BENARD (H.) et SALLET (J.). — Les injections intra-veineuses lentes et continues en thérapeutique. (*Paris Médical*, 7 décembre 1940, p. 521).
- BIBERFELD (J.). — Zur Wirkungsweise des Atophan. (*Ztschr. f. exp. Path. u. Therapeut.*, 13, 301, 1913).
- BOLLMANN (J.-L.), STALKER (L.-K.), MANN (F.-C.). — Experimental peptic ulcer produced by cinchophen. (*Arch. Int. Med.*, 61, Janvier 1938, p. 119).
- BOYER. — Ostéose cancéreuse. (*Thèse Paris* 1937).
- BRYCE. — Relation of age and sex to incidence and prognosis in phenyl cinchoninic hypersensitivity. (*Allergy*, 9 Juillet 1938, p. 514).
- CAIN (A.), FACQUET et BLONDE. — Ictère bénin consécutif à l'absorption d'atophan. (*S. M. H. Paris*, 10 novembre 1933).
- CHABROL (E.), BUSSON (A.), MENNECIER (J.). — Les ictères de l'acide phényl quinoléine carbonique. (*Soc.*

Med. Hôp. Paris, 23 octobre 1931, p. 1541).

CHABROL (E.). — Les polycholies. (*Paris Médical*, 16 mai 1931, p. 459).

— Congrès Vichy 1932.

CHABROL (E.) et MAXIMIN. — Recherches sur les chologues administrés par voie veineuse. (*Paris Médical*, 1929, p. 666).

CHIRAY, ALBOT (G.), RIBADEAU-DUMAS (C.) et LELOURDY (J.). — Effets de l'atophan sodique intra-veineux sur la cholérèse chez l'homme. (*Presse Médicale*, 29 novembre 1933, p. 1925).

CLIMENKO. — *J. A. M. A.*, V 107, p. 764.

COVENTRY (D.-W.). — Agranulocytose provoquée par le cinchophène. (*Minnesota Med.*, mars 1939, p. 177, T. 22).

DEBRE (R.), MARIE (J.), DE FONT REAULX (P.) et JAMMET (M.-L.). — Le traitement du syndrome toxique des nourrissons par l'instillation intra-veineuse continue. (*Le Nourrisson* 2, p. 56, Mars 1937).

ESCHBACH (L.) et BERARD (L.). — Ictère hémolytique mortel après un traitement prolongé par l'atophan. (*S. M. H.*, 1937, p. 717).

FIESSINGER (N.) et ALBEAUX-FERNET. — Ictère grave par atophan. (*S. M. H.*, Paris 27 octobre 1933).

HENCH (P.). — Discussion sur la toxicité du cinchophène. (*Central Soc. for clinical research*. Chicago, nov. 1935 in *J. A. M. A.* 25 janvier 1936, p. 326).

KOHNE (G.). — Aggravation de l'état hépatique par l'atophan. (*Klin. Woch.*, 1938, T. 17, p. 887).

LOEPER (M.). — L'acide phényl quinoléine carbonique en injection veineuse lente dans les douleurs et l'évolution du cancer secondaire des os. (*Bullet. Ac. Med.*, 21 novembre 1939).

LOEPER (M.), VARAY (A.) et LEDOUX-LEBARD (G.). — Injections intra-veineuses de morphine. (*Bull. et Mém., S. M. H.*, Paris 24 juin 1938, p. 1165).

LOEPER (M.), VARAY (A.), BRAULT (A.), LEDOUX-LEBARD (G.) et VIGNALOU (J.). — Application élargie des injections intra-veineuses lentes. (*Bull. et Mém., S. M. H. Paris*, 24 février 1939).

LOEPER (M.), TZANCK (A.) et BROUET-SAINTON (J.). — Un cas de mort par surrénalité hémorragique après injection massive de novarseno-benzol. (*Soc. Med. Hôp. Paris*, 6 mai 1938, p. 767).

LOEPER (M.), NETTER (A.) et VIGNALOU (J.). — Insuffisance surrénale aiguë mortelle traitée avec un succès momentané par des doses énormes d'adrénaline en goutte à goutte veineux. (*S. M. H. Paris*, 24 juin 1938, p. 1167).

LOEPER (M.), MANDE (A.) et MANDE (R.). — Les injections veineuses lentes d'acide phénylcinchoninique. (*Bull. Société Thérap.* 10 janvier 1940).

— Asthme et acide phényl-cinchoninique. (*Bull. et Mém. S. M. H. Paris*, 12 janvier 1940).

LOEWY (G.). — Essais de traitement des ulcères provoqués par l'atophan. (*Arch. Mal. App. Digest.* 1939, T. 29, p. 415).

MAC BRYDE (C.-M.). — Hépatite toxique et atrophie jaune aiguë par le cinchophène. (*J. A. M. A.* 1940, T. 114, p. 316).

MORIN LORMAND (J.). — Les injections continues d'insuline. (*Thèse Paris*, 1938).

MOUZON. — Action des dérivés de la phénylquinoléine sur le foie. (*Presse Méd.*, 3 octobre 1928, p. 1929).

PALMER (W.-L.) et WOODALL (P.-J.). — Existe-t-il une

- méthode permettant d'administrer le cinchophène sans danger ? (*J. A. M. A.*, 25 janvier 1936, T. 106, p. 326).
- *J. A. M. A. T.*, 107, p. 760.
- SALLET (J.). — Les injections continues intra-vasculaires en physiologie et en thérapeutique. (*Thèse Paris* 1936).
- SIMMONDS (J.-P.). — Mode of origine of experimental gastric ulcer produced by cinchophen. (*Arch. Path. T.* 26, p. 44, 1938).
- SUGG (E.-S.). — Acquired sensitivitiy to cinchophen. (*Amer. J. Med. Sc.* 1938, T. 195, p. 473).
- THEVENIN. — La généralisation du cancer du sein. (*Thèse Montpellier*, 1935).
- WAGONER et CHURCHILL. — Ulcères expérimentalement provoqués par l'atophan. (*Proceed. Soc. Exp. Biol. ans Med.*, mars 1931, T. 28, p. 581).
- *J. A. M. A.*, T. 99, p. 1859.
- WEGER (P.) et AMSLER. — Effets pharmacologiques de l'atophan sur les terminaisons des nerfs sensitifs. (*Arch. fur exp. path.* 1937, T. 185, p. 259).
- WINKERS (M.), PETERS (G.-A.) et CROOK (G.-W.). — Traitement par la pectine des ulcères dus au cinchophène. (*Am. J. of. digest. discases.*, T. 6, mars 1939).
- ZUNZ. — Eléments de pharmacodynamie spéciale. T. 1, Masson 1932.